

На правах рукописи

БУРКИТБАЕВ ЖАНДОС КОНЫСОВИЧ

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
КЛИНИЧЕСКОЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ РАБОТЫ СЛУЖБЫ
КРОВИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Жибурт Евгений Борисович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Баховадинов Бурхонидин Баховадинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рогачевский Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соловьева Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения трансфузиологии и гемодиализа Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства"

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01

доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Целью деятельности службы крови Казахстана является обеспечение качества и безопасности трансфузионной терапии в мирное время и при чрезвычайных ситуациях. Она имеет общегосударственный стратегический характер, так как затрагивает вопросы национальной безопасности страны.

Служба крови сегодня выполняет две задачи обеспечения; как достаточного снабжения гемокомпонентами, так и их качества и безопасности для пациентов. Вместе с тем запасы крови и ее компонентов необходимо постоянно пополнять, так как их срок годности является ограниченным.

Наряду с изменением потребности клиники в селективных компонентах крови совершенствуются технологии их заготовки и хранения.

В Республике Казахстан в постсоветский период утрачены механизмы взаимодействия службы крови с организациями – источником донорских ресурсов. Количество доноров значительно сократилось, что привело к ухудшению обеспечения компонентами и препаратами крови больных, нуждающихся в этом виде терапии.

Большинство развитых стран имеют эффективные программы по донорству крови, больше добровольных доноров, более высокие показатели кроводач и больше резерва крови в наличии. В отличие от развитых стран для развивающихся стран и стран с переходной экономикой характерен хронический дефицит крови. Довольно сложные методы оказания медицинской помощи могут существовать в крупных городах, но значительные группы населения, особенно в сельской местности, часто имеют доступ только к менее оснащенным медицинским службам, переливание крови в которых может быть небезопасным или вообще отсутствовать.

По оценке ВОЗ, донорство крови 1% населения в целом является минимумом, необходимым для удовлетворения большей части основных потребностей страны в крови; эти требования являются более высокими в странах с более развитыми системами здравоохранения. Однако среднее количество кроводач в развивающихся странах в 15 раз ниже, чем в развитых. В 2006 г. показатель количества донаций крови в более чем 70 странах мира составлял менее 1% (10 донаций на 1000 человек населения).

На сегодняшний день определение научно-обоснованных методов и форм увеличения добровольного и безвозмездного донорства требует помимо использования международного опыта, разработки программы по развитию донорства, которая должна быть ориентирована на различные социальные слои общества и возрастные группы. При этом необходимо учитывать региональные особенности.

Доктрина гемокомпонентной терапии предполагает дифференцированную заготовку крови и ее компонентов с тем, чтобы обеспечить клинику нужными современными трансфузионными средами.

Потребность клиники в компонентах крови изменяется. Потребность в эритроцитах растет соответственно расширению сети высокотехнологичных медицинских центров, а в развитых странах со сложившейся медицинской инфраструктурой – снижается.

Потребность в переливании плазмы снижается по мере внедрения лабораторного мониторинга гемокоагуляции, применения препаратов плазмы, расшифровки патогенеза осложнений переливания плазмы. Более 80 % плазмы, заготовленной в развитых странах направляется на фракционирование. Соответственно, центры, ориентированные на обеспечение клиник, плазмаферез замещают эритроцитаферезом.

Потребность в тромбоцитах растет соответственно увеличению онкогематологической заболеваемости и расширению объемов химиотерапии, лучевой терапии и трансплантаций.

Существенным фактором, позволяющим центрам крови адекватно отреагировать на запросы клиники, является технологическая оснащенность и квалификация персонала.

Факторы свертывания в Казахстане не производятся и закупаются за рубежом. Применяются они, в основном, для пациентов с гемофилией как заместительное средство, и на эти цели ежегодно тратится порядка 20 млн. долларов США.

В Казахстане активно развивается служба крови [Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 года № 1251 об утверждении Программы о мерах по совершенствованию службы крови в Республике Казахстан на 2008-2010 годы], однако региональные особенности донорства крови, плазмы и клеток крови подробно не изучены.

В последние годы также возникли новые трудности, связанные с резким ростом выявляемых гемотрансмиссивных инфекций: гепатита В и С, ВИЧ, сифилиса. Известно, что доноры крови подвержены риску заражения инфекционными агентами пропорционально распространенности заболевания среди населения страны, поэтому изучение и анализ динамики выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций важно для прогнозирования отвода от донорства.

Особое внимание среди причин отстранения от донаций уделяется инфекционным заболеваниям. Анализ риска должен проводиться для каждой страны отдельно, необходимо применять своевременные меры соразмерные существующему риску, рекомендуется осуществлять политику отбора доноров крови основанную на эпидемиологических данных своей страны и сегменту населения.

Еще одно важное обстоятельство: ни в России, ни в Казахстане нет статистического инструментария контроля распространенности и встречаемости инфекций. В Евросоюзе отчет о распространенности и встречаемости инфекций у доноров является обязательным [Directive 2002/98/EC, 2003].

Степень разработанности темы исследования.

Русскоязычные диссертационные исследования по трансфузиологии в последние годы посвящены общим вопросам донорства, отдельным аспектам производственной и клинической трансфузиологии, а также проблемам службы крови в отдельных организациях. Диссертационные исследования по вопросам клинической и производственной трансфузиологии в последние годы посвящены работе отдельной организации (Соловьева И.Н., 2018, Кучер М.А., 2018, Певцов Д.Э., 2021, Киселева Е.А., 2021). Коллеги изучали частные вопросы службы крови (Парамонов И.В., 2017, Танкаева Х.С., 2021, Логинова М.А., 2021, Чемоданов И.Г., 2022, Гапонова Т.В., 2022).

Мало работ по комплексной оценке систем службы крови для дальнейшей их модернизации.

Работы казахстанских авторов посвящены общим вопросам донорства и проблемам трансфузиологии в отдельных организациях здравоохранения (Ишанова Г.Р., 2009; Скорикова С.В., 2014).

Организационная структура службы крови Казахстана, разработанная еще в 70-х годах прошлого века, была ориентирована на приближение этапа заготовки крови к месту ее применения и в последние годы не соответствовала современным принципам обеспечения безопасности и качества трансфузионной помощи. Потребность в добровольных и безвозмездных донорах с низким риском инфекции становится еще больше [Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 года № 1251 об утверждении Программы о мерах по совершенствованию службы крови в Республике Казахстан на 2008-2010 годы].

Проблемы внедрения современных технологий производства компонентов и препаратов крови обусловлены недостаточным финансированием организаций службы крови. В Казахстане недостаточно внедрены современные методы обеспечения инфекционной и иммунологической безопасности донорских компонентов крови - карантинизация, вирусиактивация, гамма-облучение и лейкофилтрация. В недостаточной мере используются эффективные аппаратные методы заготовки плазмы и клеточных компонентов крови (тромбоциты, гранулоциты, периферические стволовые клетки). Слабо внедряются технологии длительного хранения клеток крови в условиях низких температур, что исключает возможность создавать банки собственных компонентов крови [Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 года № 1251 об

утверждении Программы о мерах по совершенствованию службы крови в Республике Казахстан на 2008-2010 годы].

Таким образом, на сегодняшний день нет научного обоснования путей развития службы крови Казахстана, предполагающих модернизацию деятельности службы крови в интересах равного доступа населения к эффективным и безопасным компонентам крови, рационального расхода ресурсов, повышения качества оказания медицинской помощи, в том числе расширения объема высокотехнологичной медицинской помощи с использованием трансфузионной терапии.

Цель исследования

На основании изучения особенностей, закономерностей и результатов обеспечения населения Республики Казахстан трансфузиологической помощью научно обосновать клинико-технологические мероприятия по совершенствованию национальной службы крови.

Задачи исследования

1. Провести исследование основных тенденций в вопросах оказания населению трансфузиологической помощи по данным отечественной и зарубежной литературы.
2. Провести динамическое исследование показателей клинической и производственной деятельности службы крови Республики Казахстан.
3. Изучить эффективность обеспечения инфекционной безопасности компонентов донорской крови.
4. Изучить распространенность групп крови, а также антигенов HLA у доноров и потенциальных реципиентов крови и тканей.
5. Разработать клинико-технологические мероприятия по увеличению доступности для населения Казахстана эффективных и безопасных компонентов донорской крови и оценить результаты их внедрения.

Научная новизна исследования

Впервые в Казахстане проведено динамическое исследование показателей клинической и производственной деятельности службы крови, которое положило начало новому исследовательскому направлению в изучении особенностей состояния донорства, приготовления и применения крови и ее компонентов с учётом текущего уровня экономического развития страны.

Впервые за изучены особенности рекрутирования доноров крови и ее компонентов, их врачебного и лабораторного обследования. Проведен анализ региональных особенностей службы крови Казахстана.

Изучены фактические показатели отвода доноров и выбраковки крови, определены встречаемость и распространенность гемотрансмиссивных инфекций. Впервые на постсоветском пространстве разработана и внедрена в практику система двухэтапного скрининга маркеров гемотрансмиссивных инфекций.

Выявлены особенности повышения активности аланинаминотрансферазы: у мужчин и женщин, в венозной и в капиллярной крови. Показано отсутствие связи связи активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и результата мультиплексного теста геном амплификации гемотрансмиссивных вирусов.

Показана необходимость дополнительного обследования образцов «серой зоны» (уровень сигнала выше 80 % критерия позитивности) при скрининге маркеров вирусных гепатитов у доноров крови.

Выполнен комплекс иммуногематологических исследований, позволивший определить уникальные особенности частоты и встречаемости фенотипов АВО и RhD, выявить иммуногенетические факторы предрасположенности и резистентности к хронической почечной недостаточности, острому миелоидному лейкозу, а также новый аллельный вариант HLA II класса локуса DQB1*03:82.

Выявлены закономерности изменения свойств концентратов тромбоцитов при лейкодеплеции и инактивации патогенов. Установлены различия формирования приверженности к регулярному донорству среди первичных доноров разного возраста. Установлена связь анемии у доноров с фенотипом эритроцитов. При наблюдении за потенциальными донорами с положительными результатами ПЦР-скрининга инфекций зарегистрированы особенности выявления ДНК при оккультном вирусном гепатите В.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования способствовали созданию предпосылок для широкого внедрения современных технологий отбора и обследования доноров, получения селективных компонентов крови в клиническую практику.

Изучение показателей донорства и получения компонентов крови позволило определить тенденции потребности клинической медицины в трансфузиологическом обеспечении и разработать национальные и региональные целевые программы, учитывающие потребности населения в трансфузиологической медицинской помощи.

Для специалистов-практиков интерес представляет сравнительный динамический анализ объема и структуры причин отвода доноров и выбраковки крови.

Наибольшее практическое значение в обеспечении безопасности трансфузионной терапии имеет внедрение результатов исследования, обеспечивших, впервые на постсоветском пространстве, национальное внедрение двухэтапной системы скрининга серологических и молекулярно-биологических маркеров гемотрансмиссивных инфекций. В ходе исследования апробированы и внедрены в практику автоматизированные лабораторные закрытые системы скрининга маркеров инфекций, обеспечившие повышение доли лиц, допущенных к

донации, и сокращение выбраковки крови по неподтвержденным результатам скрининга инфекций. Внедрены программы межлабораторных сравнительных исследований, подтвердившие надлежащее качество обеспечения инфекционной безопасности донорской крови. Получены новые знания в области иммуногематологии и контроля качества компонентов донорской крови.

Методология и методы исследования

Научная методология была основана на системном подходе к оценке деятельности в сфере производственной и клинической трансфузиологии. В работе использованы клинические, биохимические, иммунохимические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Набор использованных методов исследования соответствует современному методологическому уровню обследования доноров и реципиентов гемокомпонентов. Применённые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Централизация переработки и обследования донорской крови является условием повышения эффективности работы службы крови Казахстана.
2. Процессы заготовки крови и ее компонентов в организациях службы крови Казахстана на современном этапе приведены в соответствие с требованиями международных стандартов и обеспечивают максимальную инфекционную и иммунологическую безопасность трансфузионных сред.
3. Разработанная модель клинико-технологических мероприятий системы службы крови повышает эффективность трансфузиологического обеспечения специализированной медицинской помощи.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты исследования использованы при разработке документов:

Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 года N 1251 об утверждении Программы о мерах по совершенствованию службы крови в Республике Казахстан на 2008-2010 годы;

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов»;

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года №684 «Об утверждении Правил контроля качества и безопасности донорской крови и ее компонентов» (с изменениями по состоянию на 2 августа 2012 года, внесенными приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2012 года №524)

Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 октября 2010 года № 850 «Об утверждении минимальных стандартов (нормативов) оснащения медицинской техникой и изделиями медицинского назначения государственных организаций здравоохранения»;

«Концепция развития службы крови на 2011-2015 годы» (утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 сентября 2011 года № 614;

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2012 года № 928 «О некоторых вопросах трансплантации тканей и (или) органов (части органов)»

Основные материалы исследования представлены на научно-практических форумах: конференциях «Современные вопросы производственной и клинической трансфузиологии» (Екатеринбург, 2010), «Актуальные вопросы хирургической гепатологии, гастроэнтерологии и трансфузиологии» (Киров, 2011), «Актуальные проблемы трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2011), XVII Всероссийской научно-практической конференции «Интеграция в лабораторной медицине» (Москва, 2012), конференции «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови» (Санкт-Петербург, 2012), Конгрессе гематологов России (Москва, 2012), конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 80-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург, 2012), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2014» (Москва, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2014), 1-м и 2-м Евразийских конгрессах «Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови» (Минск, 2014, Санкт-Петербург, 2016), IV Всероссийской научно-практической конференции «Трансфузиология XXI века: проблемы, задачи, перспективы развития» (Казань, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины» (Киров, 2015), VII Беломорском симпозиуме (Архангельск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы трансфузиологии онкогематологии и клеточной терапии» (Киров, 2017), III московской конференции специалистов производственной и клинической трансфузиологии (Москва, 2017), 23-й конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии» (Москва, 2017), IV конгрессе гематологов России (Москва, 2018), конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2019), конгрессах Международного общества переливания крови (Торонто, 2018, Копенгаген, 2019) конференциях «Новое в трансфузиологии. Нормативные документы и технологии»

(Алушта, 2020, 2022), и «Стандарты и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии» (Москва, 2021, 2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно, направлениям исследований, обозначенным в п.п. 1, 3, 6, 8, 11-14, 17.

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате исследования данные о структуре заготовки компонентов крови и профильной медицинской помощи, используются Министерством здравоохранения и социального развития Республики Казахстан при планировании деятельности службы крови в стране.

Результаты работы внедрены в практику организаций службы крови Казахстана, медицинской и образовательной деятельности ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 112 печатных работ, в том числе 40 работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Сформулирована цель, разработаны задачи исследования, статистический инструментарий. Доля участия автора в сборе информации – до 80%, в математико-статистической обработке – более 80%, в обобщении и анализе материала – не менее 95%. Изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 191 отечественный и 117 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 61 таблицей и 6 рисунками.

Работа выполнена на кафедре трансфузиологии и проблем переливания крови института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, на базе Научно-производственного центра трансфузиологии Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Автор выражает признательность коллегам из службы крови Республики Казахстан (РК).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Изучили отчеты о работе службы крови службы крови 14 областей РК, гг. Астаны и Алматы за 2010 – 2021 гг., оценили:

- количество доноров и их распределение соответственно кратности донаций;
- количество донаций крови и ее компонентов;
- количество донаций в стационарных и выездных донорских пунктах;
- количество безвозмездных и платных донаций.

Также оценили динамику:

- количества донаций крови и ее компонентов в регионах РК в сопоставлении с численностью населения.

- количества и доли первичных и регулярных доноров;
- количества выездных и платных донаций;
- количества донаций крови, плазмы и клеток крови.

Сравнили данные доли отводов обращений на этапе до донации и доли донаций, признанных абсолютным браком за 2010-2021 гг.

Также оценили количество, структуру и причины отводов на этапе до донации.

Определили распространенность и встречаемость инфекций у доноров г. Астаны, а также оценили остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) после введения двухэтапного скрининга инфекций, включая полимеразное ПЦР-тестирование.

Образец крови от каждой донации обследовали на маркеры 4 гемотрансмиссивных инфекций: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антиген р24 ВИЧ-1 и антитела к ВИЧ-1/2), вирус гепатита В (ВГВ) (поверхностный антиген ВГВ, HBsAg), вирус гепатита С (ВГС) (антитела к ВГС) и сифилис (антитела класса М и G к бледной трепонеме).

Скрининг проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) на автоматическом анализаторе Architect i2000sr (“Abbott Laboratories”, США). Для исследования маркеров четырех перечисленных выше инфекций использовали, соответственно, тесты: Architect HIV Combo, Architect HBsAg Qual II, Architect anti-HCV и Architect Syphilis TP.

Положительные образцы дополнительно исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностикумов Genscreen HIV 1/2 Ag/Ab ULTRA, Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag/Ab ULTRA, Syphilis Total (BIO-RAD, Франция).

Положительные образцы с маркерами ВИЧ-инфекции направляли на подтверждающее исследование в Центр СПИД, подтверждающее исследование

остальных трех инфекций выполняли с помощью диагностикумов Вектогеп В-НВs-антиген -2 тест (набор реагентов для иммуноферментного выявления НВsAg), ВГС-блот Бест (набор реагентов для подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С методом иммунного блоттинга) и РекомбиБест антипаллидум IgG (набор реагентов для выявления иммуноглобулинов класса G к возбудителю сифилиса: бледной трепонемы), соответственно («Вектор-Бест», Россия).

Выполняли двухэтапный скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции:

первый этап – исследование на наличие серологических маркеров гемотрансфузионных инфекций;

второй этап – все образцы, имеющие отрицательный результат на серологические маркеры, тестируют в ПЦР (Cobas S-201, «Roche», США).

В 2012-2015 гг. обследовали 175 590 донаций, в том числе 54 477 повторных доноров, сделавших 106 777 донаций крови и ее компонентов. В 2015 г. частота донаций повторных доноров сократилась на 11,4% по сравнению с 2012 г.

Распространенность инфекций рассчитывали на 100 000 доноров.

Встречаемость рассчитывали на 100 000 человеко-лет с учетом средней частоты донаций.

При расчетах использовали продолжительность периода «окна»:

а) для серологических тестов: ВИЧ – 20,3 дня [Busch M.P. et al., 2005], ВГВ – 59 дней, ВГС – 58,3 дня [Schreiber G.B. et al., 1996];

б) для ПЦР: ВИЧ – 9,5 дней [Fearon M. et al., 2016], ВГВ – 12,8 дней [Stramer S.L. et al., 2013], ВГС – 10 дней [Dodd R.Y. et al., 2002].

Оценили чувствительность и правильность выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций в крови доноров НПЦТ путем межлабораторных сравнительных испытаний.

В 2013-2015 провели 6 циклов зарубежных сравнительных исследований скрининга маркеров инфекций у доноров крови.

Были изучены показатели государственного мониторинга по исследованию гемотрансмиссивных инфекций за 2008 и 2014 годы в центрах крови Республики Казахстан.

С целью оценить распространенность фенотипов группы крови АВО и RhD у доноров г. Астаны изучили результаты иммуногематологического обследования доноров крови в г. Астане в 2011–2015 гг. 213811 образцов крови исследованы на автоматизированных иммуногематологических анализаторах AUTO/VUE Innova (Орто, США) и ИН-1000 (Био-рад, Швейцария).

Исследовали антигены системы HLA: в 2011-2015 гг. было обследовано 3501 потенциальный донор Национального регистра ГСК и 936 пациентов с онкогематологическими заболеваниями (в возрасте от 0-66 лет).

В работе представлено описание нового аллельного варианта гена HLA-DQB1, впервые выявленного в Республике Казахстан.

Частоты HLA-аллелей и частоты их гаплотипов были определены методом максимального правдоподобия с помощью алгоритма максимизации ожидания для данных с неизвестной гаметической фазой [Excoffier L., Slatkin M., 1995; Excoffier L. et al., 2005], реализованным в программном обеспечении Arlequin v.3.1. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100. В случае определения одного аллеля индивидуум считали гомозиготным по данному аллелю.

Также изучили частоту встречаемости HLA-антигенов I-класса (HLA-A, B) и II-класса (HLA-DRB1*) у больных с ТХПН, проживающих в Казахстане. Обследовали 953 человек: 565 здоровых доноров крови и 388 пациентов с диагнозом ТХПН. Для изучения частоты встречаемости HLA-антигенов I-класса (HLA-A, B) и II-класса (HLA-DRB1*) у больных с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) обследовали 3740 человек: 3621 здоровых доноров крови (из них HLA-A 3621; B – 3607; Cw – 3582; DRB1 – 3595; DQB1 – 3576) и 119 пациентов с диагнозом ОМЛ.

Образцы крови доноров подвергались серологическому типированию по I классу (HLA-A, B) на низком разрешении. Выполняли микролимфоцитотоксический тест с использованием наборов гистотипирующих стандартов (Dilen, Чехия).

Типирование пациентов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) и доноров крови (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) определяли молекулярно-генетическим методом на наборах Protrans (Protrans, Германия).

Результаты оценили с использованием описательных статистик, непараметрического χ^2 -критерия, отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ 95%).

С целью оценить концентрацию тромбоцитов в крови доноров и количество клеток на этапах процессинга концентрата тромбоцитов с использованием различных гематологических анализаторов обследовали концентраты донорских тромбоцитов, приготовленные на аппарате MCS+ (Гемонетикс, США, система для сбора – SET 994E с встроенным лейкоцитарным фильтром), заготовленные от 3 доноров (далее – донор 1, донор 2 и донор 3) с количеством тромбоцитов в гемоконтейнере - 450, 490 и 510 $\times 10^9$, соответственно. Плазму замещали добавочным (взвешивающим) раствором Интерсол (Fenwal, США). Проводили инактивацию патогенов Интерсепт (Cerus, США).

Образцы для оценки качества компонентов крови отбирали из термически запаянных сегментов после тщательного перемешивания с 5-кратным опустошением трубки. Содержимое каждого сегмента немедленно переносили в пробирку без антикоагулянта «AVATUBE» (Экофарм Интернейшнл, Казахстан), маркировали и тщательно перемешивали перед измерением на гематологических анализаторах:

1) Sysmex XT 2000i (Sysmex, Япония), использующий принцип проточной цитофлюориметрии;

2) ABX Micros 60-OT (Horiba ABX, Франция), использующий принцип электрического сопротивления.

Определили частоту возврата первичных доноров различных возрастных категорий в Астане, а также частоту анемии у доноров с различным фенотипом эритроцитов. У доноров, сдавших кровь впервые в 2014 г., оценили частоту повторных донаций в течение 2014-2015 г. В 2013-2015 гг. обследовали 136251 доноров, из которых 132150 (96,99 %) допущено к донации.

Определили тактики ведения доноров с первичноположительными результатами в ПЦР-скрининге. С января 2012 г. по апрель 2015 г. выполнено 146755 донаций крови и ее компонентов. Серологические маркеры инфекций выявлены у 5578 (3,8%) доноров. ПЦР-скрининг проводится минипулами по 6 образцов в одном исследовании, всего - 141177 образцов.

Дополнительно исследовали были образцы крови: а) ПЦР-положительных доноров, приглашенных для повторного тестирования (n=52); б) архивные, ПЦР-положительных доноров (n=18); в) доноров без маркеров ГТИ (n=93).

С целью определения изменения выявления маркеров вирусных гепатитов после внедрения предварительного обследования доноров на АЛТ у 47080 доноров определяли активность АЛТ в венозной крови, отобранной из донорской магистрали, кинетическим методом с использованием биохимических анализаторов Cobas c-111 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Random Access A-25 (BioSystems S.A., Испания). У 22530 доноров определяли активность АЛТ в капиллярной крови, отобранной из пальца до донации методом экспресс-диагностики с использованием Reflotron Plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Норму активности АЛТ установили: для мужчин - менее 41 ед/л, для женщин – менее 31 ед/л. Доноров с повышенной активностью АЛТ к донации не допускали.

В крови из донорской магистрали дополнительно проводили поиск поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе Architect i2000sr с использованием реагентов Architect HBsAg Qual. II и Architect anti-HCV (Эбботт, США). При определении HBsAg и анти-ВГС установили «серую зону» на уровне 80 % критерия позитивности.

При получении положительного результата: 1) повторяли исследование с соблюдением условий первой постановки; 2) проводили исследование HBsAg и анти-ВГС в тест-системах других производителей; 3) проводили подтверждающие тесты.

Образцы без серологических маркеров обследовали на автоматизированной ПЦР-системе Cobas S-201 (Roche, Швейцария), используя мультиплексные тесты,

определяющие РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ ½), ДНК вируса гепатита В (ВГВ) и РНК вируса гепатита С (NAT-тестирование).

Результаты исследования обработаны с использованием описательных методов статистики при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ДОНОРОВ И ДОНАЦИЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

В 2010 – 2014 гг. количество доноров крови в РК увеличилось на 14,5 %, а в 2015 году – сократилось на 3,0 %. Такое сокращение аналогично практике России и других развитых стран, где оно началось на 6-8 лет ранее.

При этом количество первичных доноров в 2010–2014 гг. увеличилось на 5,9 %, а в 2015 году – еще на 4,3 %. Прирост количества повторных доноров был более существенным и составил 22,6 %. В 2015 году количество повторных доноров сократилось на 8,9%. Повторные доноры, как более опытные, составляют резерв службы крови и могут быть рекрутированы при необходимости. В то же время важно обеспечить постоянный приток первичных доноров – для формирования устойчивого донорского контингента.

Нужда в компонентах крови лечебных организаций определяет количество и структуру донаций. Начальный этап совершенствования специализированной медицинской помощи требует увеличения переливания эритроцитов, поэтому количество донаций цельной крови в 2010–2014 гг. увеличилось на 14,5 %, а в 2015 году сократилось на 2,6 %. Соответственно, аппаратный эритроцитаферез пока не востребован клиникой.

Менеджмент крови пациента, развитие диагностического мониторинга коагулопатий и внедрение лекарственных альтернатив переливанию плазмы привели к плавному сокращению ее заготовки в 2010–2015 гг. на 38,9 %. Возможно, потребность в плазме возрастет с внедрением ее контрактного фракционирования. Расширение онкогематологической и кардиохирургической помощи сопровождается ростом потребности в переливании концентратов тромбоцитов. Соответственно, заготовка этих клеток в 2010–2015 гг. возросла на 855,7 %.

Увеличенная трудоемкость донаций, произведенных в выездных бригадах заготовки крови, привела к сокращению их доли на 6,5 %. Этому также способствовали оборудование комфортных донорских залов стационарных центров крови

Преобладающим мотивом для казахстанских доноров становится альтруистическая помощь больному человеку: количество платных донаций в 2010–2015 гг. сократилось на 35,2 %. Напротив, количество безвозмездных донаций

выросло на 13,5 % ($\chi^2=5181,7$; отношение шансов (ОШ)=1,75, 95 % доверительный интервал (ДИ) от 1,72 до 1,78), $p<0,01$).

Эти тенденции сохранились в последующие годы: по итогам 10 лет развития службы крови Казахстана в 2021 году зафиксировано: а) снижение доли первичных доноров на 15,0 %, б) увеличение количества донаций тромбоцитов в 5,7 раз, в) сокращение доли выездных донаций в 2,0 раза, а платных донаций – в 3,3 раза.

2. ОТБОР ДОНОРОВ И ВЫБРАКОВКА ДОНАЦИЙ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Среди лиц, пришедших на донорский пункт, доля допущенных к донации в 2010–2015 гг. сократилась на 1,1 % ($\chi^2=97,73$; ОШ=0,94 (ДИ от 0,92 до 0,95), $p<0,01$).

В структуре отводов от донорства в 2010–2015 гг. произошли серьезные изменения:

- увеличилась доля отводов по результатам анкетирования – на 162,2 % ($\chi^2=3666,08$; ОШ=3,09 (ДИ от 2,98 до 3,21), $p<0,01$) и по данным ЛПОД – на 17,1 % ($\chi^2=209,23$; ОШ=1,23 (ДИ от 1,2 до 1,27), $p<0,01$);

- сократилась доля отводов по результатам проверки в ЕДИЦ – на 7,5 % ($\chi^2=6,18$; ОШ=0,96 (ДИ от 0,92 до 0,99), $p<0,02$) и по результатам врачебного осмотра – на 34,0 % ($\chi^2=3734,58$; ОШ=0,47 (ДИ от 0,46 до 0,48), $p<0,01$).

В НПЦТ был проведен более подробный анализ группы отводов по результатам анкетирования. Результаты анкетирования послужили причиной 21,7 – 22,1 % отводов. Значимо, на 32,8 % сократилось количество отводов по результатам анализа информации, полученной в ходе анкетирования ($\chi^2=114,46$; ОШ=0,45, 95% ДИ от 0,39 до 0,52), $p<0,01$), что свидетельствует об увеличении эффективности информирования потенциальных доноров до визита в донорский центр.

Внедрение единых принципов выбраковки крови позволили как сократить межрегиональные различия, так и снизить выбраковку в целом по стране в 2015–2021 гг. на 4,7 % ($\chi^2=4938,79$; ОШ=0,41, 95 % ДИ от 0,4 до 0,42, $p<0,001$).

Доля забракованной крови и ее компонентов в 2008-2015 гг. увеличилась на 44,1 % ($p<0,01$). Особенно, на 337,2 %, увеличилась выбраковка по графе «Прочие» ($p<0,01$), а также из-за выявления маркеров ВИЧ-инфекции, на 65,3 % ($p<0,01$). Выбраковка по специфическим маркерам вирусных гепатитов сократилась: ВГВ – на 28,1 % ($p<0,01$), ВГС – на 39,7 % ($p<0,01$), выбраковка по маркерам сифилиса значимо не изменилась.

К 2021 году сократилась выбраковка крови по всем специфическим маркерам инфекций, но выраженнее всего – по графе «Прочие» – на 3,2 % ($p<0,001$).

3. ВНЕДРЕНИЕ NAT-СКРИНИНГА ИНФЕКЦИЙ У ДОНОРОВ КРОВИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Для оценки эффективности NAT-тестирования донорской крови оценивают показатель “NAT yield” (продуктивность). По данным всемирного исследования количество серологически отрицательных NAT-положительных образцов на 1 млн доноров составляет: для ВИЧ – 1,93, для ВГВ – 8,50 и для ВГС – 1,86 [Roth W.K. et al., 2012]. Этот показатель весьма вариабелен и, например, в некоторых больницах Индии достигает 1,5 % [Naidu N.K. et al., 2016]. Продуктивность NAT в Казахстане (таблица 1) существенно превышает среднемировые значения. Внедрение NAT-скрининга донорской крови позволило предотвратить переливание инфицированной крови: ВИЧ – 1 случай на 16568–150660 донаций, ВГВ – 1 случай на 1462–1656 донаций, ВГС – 1 случай на 3550–5022 донаций.

Таблица 1 – Количество донаций, среди которых NAT предотвратил 1 случай переливания инфицированной крови

Вирус	2014	2015	2021
ВИЧ	150660	16568	82679
ВГВ	1656	1462	1908
ВГС	5022	3550	11811

В 2021 году стабильность технологий автоматизированного скрининга инфекций донорской крови сохранена, что позволило выявить на раннем этапе инфекции 154 (0,07 %) серологически отрицательных NAT-положительных образцов, существенно сократив риск потенциального инфицирования реципиентов компонентов донорской крови.

4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЙ У ДОНОРОВ КРОВИ АСТАНЫ

Последовательно снижаясь, в 2015 году по сравнению с 2012 годом распространенность гемотрансмиссивных инфекций сократилась на 10,1% ($p < 0,01$; ОШ = 0,89, 95 % ДИ 95 % – от 0,86 до 0,93; $\chi^2 = 25,94$).

Встречаемость маркеров инфекций в период исследования сократилась на 69,6% ($p < 0,01$; ОШ = 0,30, ДИ 95 % – от 0,29 до 0,32; $\chi^2 = 1897,07$).

ОРТИ в 2012 – 2015 гг. для ВИЧ значимо не изменился, но сократился для вирусных гепатитов (таблица 2):

- ВГВ - на 96,6 % ($p < 0,01$; ОШ = 0,03; ДИ 95 % – от 0,03 до 0,04; $\chi^2 = 2180,83$),
- ВГС - на 96,5% ($p < 0,01$; ОШ = 0,03; ДИ 95 % – от 0,03 до 0,04; $\chi^2 = 2391,94$).

Таблица 2 – Остаточный риск трансфузионного инфицирования в городе Астана в 2012 – 2015 гг. (на 1 млн донаций)

Вирус	2012	2013	2014	2015
ВИЧ	2,3	2,2	1,6	3,5
ВГВ	238,9	5,2	8,7	8,2
ВГС	262,3	5,8	4,0	9,2

5. МЕЖЛАБОРАТОРНЫЕ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ КРОВИ ДОНОРОВ ЗА РУБЕЖОМ

При обследовании 2326 образцов в 5 ведущих европейских центрах с использованием 4 видов оборудования не получено расхождений с результатами исследования в НПЦТ. О хорошем состоянии здоровья и надлежащем отборе доноров свидетельствуют отрицательные результаты тестирования маркеров двух инфекций, не контролируемых в РК – вируса Западного Нила и парвовируса В19.

Заключение о парвовирусе В19 – «вирусная нагрузка пула из 96 образцов не превышала 75 МЕ/мл». Европейская Фармакопея допускает для пулированной плазмы концентрацию в 1000 МЕ/мл. Таким образом, казахстанская плазма не только пригодна для переливания, но и является безопасным сырьем для производства лекарственных препаратов.

6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ СКРИНИНГА МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИЙ У ДОНОРОВ КРОВИ

По результатам исследований образцов донорской крови на маркеры ВИЧ 1,2 можно отметить уменьшение доли положительных результатов на 14,3 % ($p < 0,01$) и увеличение доли подтвержденных результатов на 56,3 % ($p < 0,02$).

Доля положительных образцов при скрининге HBsAg сократилась на 46,2 % ($p < 0,01$), при этом доля подтвержденных результатов выросла на 18,1 % ($p < 0,01$). Доля лиц с положительным результатом обследования на HBsAg на донорском пункте сократилась на 26,7 %.

Доля положительных образцов при скрининге анти-ВГС сократилась на 50,3 % ($p < 0,01$), при этом доля подтвержденных результатов сократилась на 7,3 % ($p < 0,01$). Доля лиц с положительным результатом обследования на анти-ВГС на донорском пункте сократилась на 57,6 % ($p < 0,01$).

Доля положительных образцов при скрининге анти-БТ сократилась на 11,8 % ($p < 0,01$), при этом доля подтвержденных результатов сократилась на 6,9 % ($p < 0,01$). Доля лиц с положительным результатом обследования на анти-БТ на донорском пункте сократилась на 17,3 % ($p < 0,01$).

В результате совершенствования обследования отбора доноров в 2014 году по результатам скрининга маркеров инфекций отведено от донорства на 2688 человек меньше, чем в 2008; доля отведенных лиц сократилась на 37,9 % (таблица 3).

В 2014 году по неподтвержденным результатам скрининга забраковано на 1309 доз меньше, чем в 2008 году; выбраковка крови сократилась на 40,3 % (таблица 4).

Таблица 3 – Отвод доноров по результатам скрининга инфекций

Инфекция	2008		2014	
	Абс.	%	Абс.	%
ВИЧ	47	0,02	73	0,02
ВГВ	4577	1,78	3513	1,12
ВГС	3775	1,46	2123	0,68
Сифилис	2597	1,01	2599	0,83
Всего	10996	4,27	8308	2,65

Таблица 4 – Выбраковка крови по неподтвержденным результатам скрининга инфекций

Инфекция	2008		2014	
	Абс.	%	Абс.	%
ВИЧ	687	0,27	663	0,21
ВГВ	1949	0,76	727	0,23
ВГС	1243	0,48	922	0,30
Сифилис	899	0,35	1157	0,37
Всего	4778	1,86	3469	1,11

7. ГРУППЫ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Установлено, что в 2011-2015 гг. произошли изменения распространенности фенотипов системы АВО. Сократилась распространенность фенотипов:

- А – на 2,6 % ($p < 0,01$);
- В – на 3,7 % ($p < 0,01$);
- О – на 0,6 % ($p < 0,05$).

Распространенность фенотипа АВ увеличилась на 22,7 % ($p < 0,01$).

Распространенность фенотипа RhD+ увеличилась на 1,5 % ($p < 0,01$; ОШ = 1,21, ДИ 95 % – от 1,16 до 1,28); $\chi^2 = 58,81$), а фенотипа RhD- сократилась на 6,1 % ($p < 0,01$; ОШ = 0,82, ДИ 95 % – от 0,78 до 0,87); $\chi^2 = 58,81$).

В сравнении с другими донорскими контингентами у доноров крови Астаны обнаружена максимальная встречаемость антигена В – 37,0 % (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение фенотипов эритроцитов системы группы крови АВО у доноров Астаны, Уфы, Казани и по России

Фенотип	Астана		Уфа		Казань		Россия	
	n	%	n	%	n	%	n	%
О	15606	33,4	10719	33,1	60838	34,1	10716	33,5
А	13832	29,6	10265	31,7	56 015	31,4	12057	37,8
В	12242	26,2	8484	26,2	42706	23,9	6539	20,5
АВ	5046	10,8	2915	9,0	18795	10,5	2584	8,1
Итого	46726	100	32383	100	178354	100,0	31896	100

8. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ HLA АНТИГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ В КАЗАХСТАНЕ

Хроническая почечная недостаточность

Увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*01 позволяет констатировать ассоциацию хронической почечной недостаточностью (ХПН) с данным антигеном.

В контрольной группе было обнаружено увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-A*11, *23, *28, *33 (таблица 3.9.1/1). Указанные антигены можно рассматривать как имеющие протективный эффект в отношении развития почечной патологии, приводящей к ХПН. Следует отметить, что при нашем исследовании не были обнаружены антигены данного локуса A*25, *34, *36, *43, *66, *68, *69, *74, *80.

Увеличение частоты встречаемости антигенов HLA-B*15, *60, *61 позволяет констатировать ассоциацию ХПН с данными антигенами системы HLA.

Присутствие антигенов HLA-B*46, *62 чаще установлено в контрольной группе, что позволяет предположить их протективный эффект в отношении развития почечной патологии.

Также при исследовании установлено, что ряд антигенов не был обнаружен: HLA-B*14, *39, *41, *42, *45, *47, *49, *53, *54, *56, *59, *67, *73, *78, *81, *82, *83.

По DRB1 локусу среди пациентов не выявлено чаще встречающихся антигенов, тогда как у здоровых лиц преобладали HLA-DRB1*03, *08, *14, что позволяет предположить наличие их протективного эффекта в отношении развития ХПН.

Таким образом, установлен характерный профиль распределения специфичностей системы HLA у пациентов с почечной недостаточностью в казахстанской популяции.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*31 позволяет констатировать ассоциацию ОМЛ с данным антигеном.

В контрольной группе было обнаружено увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A*03. Указанный антиген можно рассматривать как имеющий протективный эффект в развитии ОМЛ. Следует отметить, что при нашем исследовании не был обнаружен антиген данного локуса A*36.

Увеличение частоты встречаемости антигена HLA-B*18 позволяет констатировать ассоциацию ОМЛ с данным антигеном системы HLA.

Присутствие антигена HLA C*02 чаще установлено в контрольной группе, что позволяет предположить его протективный эффект в отношении развития ОМЛ.

Присутствие антигенов HLA-DRB1*01, *04 чаще установлено в контрольной группе, что позволяет рассматривать их протективный эффект в отношении развития данной патологии. У здоровых лиц преобладал HLA-DQB1*06, что позволяет предположить наличие его протективного эффекта в отношении развития.

9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ. ВЫЯВЛЕНИЕ НОВОГО АЛЛЕЛЯ HLA-DQB1*03:82

В 2012 году в сентябре у онкогематологического пациента с острым миелобластным лейкозом по методу аллель-специфического секвенирования была обнаружена неоднозначность во II классе системы HLA, в локусе DQB1, такая же неоднозначность была найдена и у потенциальных доноров по материнской линии: у матери и бабушки.

У пациента был получен следующий результат типирования: HLA-A*03:01, *31:01, B*07:02, *35:01, C*03:03, *03:03, DRB1*01:01, *11:01, **DQB1* 03, 05:01**.

Новый аллель похож на известный аллель HLA-DQB1*03:01. Отличие находится в экзоне 2 в позиции 223. В этой позиции представлен А (аденин), в то время как до этого дня в этой позиции был описан только G (гуанин) (рис. 1).

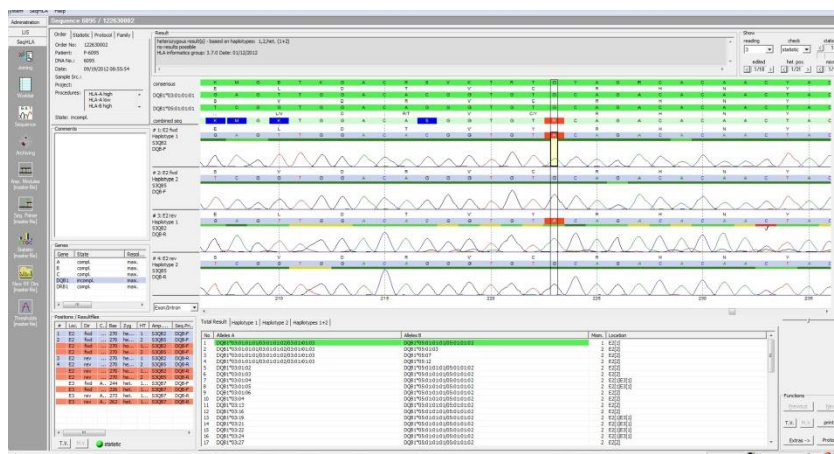


Рисунок 1 – Электрофореграмма сиквенса 2 экзона HLA-DQB1* локуса образца ДНК пациента. В 223 позиции представлен четкий пик аденина, когда в консенсусе описан только гуанин.

Для исключения данного изменения от точечной мутации, было проведено семейное обследование. В итоге было замечено, что такая же картина наблюдалась в образцах крови матери и дедушки по материнской линии.

Выявленный новый аллельный вариант был подан на регистрацию в the WHO Nomenclature Committee via the IMGT/HLA Database под номером заявления HWS 10018423 и получено официальное название: HLA-DQB1*03:82.

10. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ

Средние значения гемцитологических показателей периферической крови доноров, определенные на двух анализаторах, значительно не отличаются. Также не выявлено отличия в концентрации клеток в лейкодеплецированных концентратах тромбоцитов. При добавлении взвешивающего раствора средняя концентрация тромбоцитов на Сисмекс на 16,5 % ниже ($p < 0,05$), чем на Микрос (таблица 6). Аналогичное снижение (на 17,1 %) отмечается и при измерении после инактивации патогенов.

Замещение плазмы добавочным раствором привело к уменьшению объема концентратов тромбоцитов на 10,9%, а инактивация патогенов – еще на 5,6%.

Если учитывать результаты измерений Сисмекс, то можно констатировать значимое, в среднем на 9 %, снижение клеточности концентрата тромбоцитов при замещении плазмы взвешивающим раствором (таблица 7). Однако при измерении на Микрос такое снижение не определяется (таблица 8). Инактивация патогенов не приводит к значимому изменению количества тромбоцитов в концентрате этих клеток.

Таблица 6 – Концентрация тромбоцитов в гемоконтейнере после добавления взвешивающего раствора при измерении двумя гематологическими анализаторами, $\times 10^9/\text{л}$

Показатель	Сисмекс	Микрос
Донор 1	1503	1787
Донор 2	1380	1647
Донор 3	1297	1570
Среднее	1393,3	1668,0
Ст. откл.	103,6	110,0
p	0,00	

Таблица 7 – Количество тромбоцитов в концентрате тромбоцитов на этапах переработки при подсчете на Сисмекс, $\times 10^9$

Показатель	Лейкодеплеция	Взвешивание	Патогенинактивация
Донор 1	488	451	254
Донор 2	448	414	375
Донор 3	442	389	346
Среднее	459,3	418,0	325,0
Ст. откл.	25,0	31,2	63,2
p	0,01	0,11	

Таблица 8 – Количество тромбоцитов в концентрате тромбоцитов на этапах переработки при подсчете на Микрос, $\times 10^9$

Показатель	Лейкодеплеция	Взвешивание	Патогенинактивация
Донор 1	601	536	317
Донор 2	502	494	442
Донор 3	787	471	417
Среднее	630,0	500,3	392,0
Ст. откл.	144,7	33,0	66,1
p	0,15	0,09	

11. КАЧЕСТВО КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЛЕЙКОДЕПЛЕЦИИ И ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ

Установлено, что объем КТ при дополнительной обработке значимо не изменяется. Аферезный КТ исходно содержит на 28,2 % тромбоцитов больше, чем пулированный ($p < 0,01$). При лейкодеплеции количество тромбоцитов в пулированном КТ значимо не изменяется, а в аферезном КТ – сокращается на 26,5 % ($p < 0,01$). Инактивация патогенов не оказывает влияния на количество тромбоцитов в КТ.

Дополнительная обработка, в частности, лейкодеплегия, может сокращать количество тромбоцитов в КТ. Соответственно, при валидации технологий процессинга КТ, необходимо контролировать базовые параметры качества этой трансфузионной среды (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики КТ при дополнительной обработке

Показатель	Тип КТ	
	Пулированный	Аферезный
Объем, мл		
Исходно	277,0 ± 26,2	299,9 ± 7,6
После лейкодеплеции	273,8 ± 17,8	289,0 ± 9,0
После инактивации патогенов	253,3 ± 15,3	276,3 ± 10,0
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹		
Исходно	273,7 ± 84,7	351,0 ± 77,2
После лейкодеплеции	284,9 ± 62,6	258,1 ± 62,1
После инактивации патогенов	266,0 ± 52,4	267,0 ± 62,5

12. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДОНОРСТВА КРОВИ

Максимальная частота повторного визита в донорский центр в течение 1 года зафиксирована в группе 21-30 лет, а в течение 2 лет – среди доноров в возрасте 41-50 лет (таблица 10).

По сравнению с вышеуказанными группами существенно реже в течение 1 года возврат к донорству происходит среди лиц в возрасте 18-20 лет и 31-35 лет (на 124,6 % и 59,9 %, соответственно).

По результатам двухлетнего наблюдения нет отличий частоты возврата в группах «лидеров» (21-30 лет и 41-50 лет). В остальных группах приверженность к регулярному донорству значительно слабее, а разрыв с группами первичных

доноров в возрасте 18-20 лет и 31-35 лет увеличился (до 270,2 % и 148,6 %, соответственно) (таблица 11).

Анемия выявлена у 4101 доноров (3,01 %). У женщин анемия встречается на 88,4 % чаще, чем у мужчин. Частота фенотипов системы АВО: О – 33,36 %, А – 29,99 %, В – 26,17 % и АВ – 10,48 %. Не выявлено различий распределения фенотипов АВО у мужчин и женщин. Также не выявлено связи частоты отводов с группами крови (3,04 %, 2,91 %, 3,07 % и 3,02 %, соответственно) у доноров в целом.

Однако у доноров-мужчин различного фенотипа АВО анемия встречается с различной частотой: 0,88 %, 0,82 %, 1,00 % и 1,26 %, соответственно.

Значимо чаще у доноров-мужчин встречается анемия при фенотипах:

- не-А: 0,98 % и 0,82 % (ОШ 1,2; ДИ 95% 1,04–1,39, $\chi^2 = 6,18$; $p < 0,05$);

- АВ: 1,26 % и 0,90 % (ОШ 1,41; ДИ 95% 1,17–1,69, $\chi^2 = 13,7$; $p < 0,01$);

- носители антигена В: 1,07 % и 0,85 % (ОШ 1,26; ДИ 95% 1,11–1,43, $\chi^2 = 12,25$; $p < 0,01$);

У женщин различного фенотипа АВО также выявлены различия частоты встречаемости анемии: 9,46 %, 9,18 %, 9,14 % и 8,52 %, соответственно.

Значимо чаще у доноров-женщин встречается анемия при фенотипах:

- не-АВ: 9,27 % и 8,52 % (ОШ 1,20; ДИ 95% 1,06–1,36, $\chi^2 = 8,15$; $p < 0,01$);

Частота фенотипа RhD-отрицательный: 8,20 %. Фенотип RhD-отрицательный у доноров-женщин встречается чаще, чем у мужчин (8,51 % и 8,09 %, соответственно). Не выявлено связи частоты отводов с RhD+ и RhD- фенотипом (3,00 % и 3,13 %, соответственно) у доноров в целом.

Частота отводов у доноров-мужчин с RhD-отрицательным фенотипом значимо выше, чем среди RhD-положительных – 1,68 % и 0,87 %, соответственно (ОШ 1,96; ДИ 95% 1,63–2,34, $\chi^2 = 54,56$; $p < 0,01$).

У женщин напротив, анемия чаще выявляется у RhD-положительных – 9,38 % и 7,24 %, соответственно (ОШ 1,32; ДИ 95% 1,15–1,53, $\chi^2 = 14,51$; $p < 0,01$).

Таблица 10 – Возврат первичных доноров различного возраста в течение 2 лет

Возраст	Всего доноров	Возврат в течение			
		2014		2015	
		n	%	n	%
18-20	6129	77	1,26	308	5,03
21-30	15682	444	2,83	2794	17,82
31-35	4406	78	1,77	330	7,49
36-40	3088	81	2,62	504	16,32
41-50	4318	109	2,52	804	18,62
51-60	1758	49	2,79	282	16,04
>60	163	1	0,61	14	8,59
Итого	35544	839	2,36	5036	14,17

Таблица 11 - Отличия частоты возврата первичных доноров различного возраста в течение 2 лет

Возраст	Возврат в течение			
	12 месяцев		24 месяцев	
	ОШ (ДИ 95%)	χ^2	ОШ (ДИ 95%)	χ^2
18-20	0,44 (0,34 - 0,56)	46,9*	0,23 (0,2 - 0,27)	492,2*
21-30	1	0	0,95 (0,87 - 1,03)	1,5
31-35	0,62 (0,49 - 0,79)	15,9*	0,35 (0,31 - 0,41)	238,9*
36-40	0,92 (0,73 - 1,18)	0,4	0,85 (0,75 - 0,96)	6,5*
41-50	0,89 (0,72 - 1,1)	1,2	1	0
51-60	0,98 (0,73 - 1,33)	0	0,84 (0,72 - 0,97)	5,7*
>60	0,21 (0,03 - 1,52)	2,9	0,41 (0,24 - 0,71)	10,6*

Примечание: * - $p < 0,05$

13. ОБСЛЕДОВАНИЕ ДОНОРОВ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ГЕНОМ-АМПЛИФИКАЦИИ ИНФЕКЦИЙ

Выявлено 93 первично ПЦР-положительных донора. С помощью первой версии теста не удалось верифицировать 42 результата из 55 первично-положительных образцов (таблица 12). РНК ВИЧ не была обнаружена.

Таблица 12 - Результаты скрининга генома ГТИ

Годы	Всего	Инфекций всего		ДНК ВГВ		РНК ВГС		Отрицательные в дискриминаторном тесте	
		абс.	‰	абс.	‰	абс.	‰	абс.	‰
2012	39391	27	0,7	7	0,2	0	0	20	0,5
2013	41360	28	0,7	6	0,1	0	0	22	0,5
2014	42359	19	0,4	18	0,4	1	0,02	НП	НП
2015	18067	19	1,05	17	0,9	2	0,1	НП	НП
Итого	141177	93	0,7	48	0,3	3	0,02	42	НП

Примечание: НП – не применимо

С внедрением второй версии ПЦР-теста частота верификации маркеров инфекций увеличилась на 291 % ($\chi^2=20,95$; ОШ=3,91 (95 % ДИ от 2,08 до 7,34), $p<0,01$).

Независимо от результатов дискриминаторного тестирования доноры были приглашены для повторного тестирования по истечении периода времени от 3 месяцев до 3 лет. Повторно удалось обследовать 52 из 93 первично ПЦР-положительных доноров. Серологические маркеры ГТИ вновь не выявлены.

Из 52 первично ПЦР-положительных доноров при повторном обследовании у 33 (63,5%) получен отрицательный результат. У 16 из 26 лиц с ДНК ВГВ при повторном обследовании результат не подтвердился. Аналогично у двух доноров с РНК ВГС при повторном обследовании результат не подтвердился.

Из 24 доноров, у которых дискриминаторный тест первично дал отрицательный результат, при повторном тестировании у 9 (37,5%) результат был повторно-реактивным в мультиплексном тесте, в том числе у 7 доноров выявлена ДНК ВГВ, у двух доноров в дискриминаторном тесте – повторно отрицательный результат.

Доступные для углубленного исследования архивные образцы сывороток (70 из 93 первично-реактивных и 42 из 52 повторно обследованных) были тестированы на анти-НВс. Не выявлено значимого отличия встречаемости анти-НВс в двух группах: с ДНК ВГВ и с отрицательным результатом в дискриминаторном тесте (таблица 4).

С внедрением второй версии ПЦР-теста (TaqScreen MPX) частота верификации маркеров инфекций увеличилась на 291 % ($\chi^2=20,95$; ОШ=3,91 (95 % доверительный интервал от 2,08 до 7,34), $p<0,01$).

Распространенность анти-НВс у ПЦР-положительных потенциальных доноров (85,7 %) значимо ($p<0,05$) выше, чем у здоровых доноров (30,1 %).

Вышеизложенное свидетельствует о многообразии форм развития вирусных гепатитов (хронизация, оккультное течение, спонтанный клиренс) у потенциальных доноров и побуждает к дальнейшим исследованиям, с включением контроля уровня анти-НВс, как маркера резистентности в ВГВ-инфекции.

14. СКРИНИНГ АКТИВНОСТИ АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ В ВЕНОЗНОЙ И КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ДОНОРОВ

В группе с определением активности АЛТ в венозной крови оказалось на 3,7 % меньше женщин (ОШ 0,95; ДИ 95% 0,92-0,99; $\chi^2 = 7,16$; $p < 0,05$). Активность АЛТ в капиллярной крови в среднем была выше, чем в венозной крови на 10,1 % (t-критерий – 14,5, $p<0,001$) у мужчин и на 33,3 % (t-критерий – 23,9, $p<0,001$) – у женщин. У мужчин активность АЛТ выше, чем у женщин как в венозной, так и в капиллярной крови - на 54,1 % (t-критерий – 44,9, $p<0,001$) и на 27,2 % (t-критерий – 22,2, $p<0,001$), соответственно.

Концентрация гемоглобина была немного выше у доноров с исследованием капиллярной крови (таблица 13).

Повышение активности АЛТ сопряжено с двукратным (с 0,43 % до 0,98 %) увеличением частоты хилеза. Также существенно чаще в этой группе выявляются серологические маркеры гепатитов. В образцах, отобранных после выбраковки капиллярной крови, значимо (с 0,15 % до 0) снижена частота анти-ВГС, но не НВсAg (таблица 14).

Положительные в мультиплексном тесте NAT образцы с равной (0,04 % – 0,09%) обнаруживаются во всех обследованных группах.

Несмотря на отсутствие рекомендации производителя, углубленное обследование образцов «серой зоны» позволяет выявить инфекции как при использовании иммуноферментного [Solanki A. et al., 2016], так и иммунохемилюминесцентного анализа [Alter M.J. et al., 2003]. Возможно, низкий уровень серологических маркеров свидетельствует о скрытой инфекции вирусами гепатитов В и С [Ивашкин В.Т. и др., 2012].

Таблица 13 – Результаты обследования доноров с различными технологиями определения АЛТ

Показатель	Кровь			
	Венозная		Капиллярная	
Пол	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Всего	35912 (76,2 %)	11168 (23,8 %)	16977 (75,3 %)	5553 (24,7 %)
С повышением АЛТ	1706 (4,8 %)	446 (4,0 %)	1386 (8,2 %)	429 (7,7 %)
Активность АЛТ, ед/л	20,8±0,2	13,5±0,2	22,9±0,2*	18,0±0,3*
Возраст, лет	31,6±0,1	34,2±0,2	31,8±0,1	34,6±0,3*
Рост, см	175,2±0,1	163,9±0,1	175,2±0,1	164,0±0,2
Вес	76,6±0,1	66,6±0,2	77,2±0,2*	67,9±0,3*
Номер донации	13,4±0,2	3,7±0,2	12,4±0,3*	4,1±0,3*
Гемоглобин	148,1±0,1	127,2±0,2	150,9±0,2*	130,0±0,3*

Примечание: * $p < 0,05$ между аналогичными показателями в группах исследования венозной и капиллярной крови

Таблица 14 – Верификация результатов “серой зоны” (количество и доля подтвержденных положительных результатов)

Показатель	Кровь		
	Венозная		Капиллярная
Активность АЛТ	Норма	Повышена	Норма
HBsAg	23 (15,7 %)	8 (50,0 %)*	9 (20,0 %)
Анти-ВГС	30 (20,3 %)	5 (31,3 %)	0

Примечание: * $p < 0,05$ между аналогичными показателями в группе с нормальной активностью АЛТ в венозной крови

В нашем исследовании наряду с первично положительными образцами подтверждающий тест выполнили и с образцами «серой зоны». Положительные

результаты получены: HBsAg – 40 образцов из 186 (21,5 %), анти-ВГС – 35 образцов из 165 (21,2 %).

ВЫВОДЫ

1. Развитие специализированной медицинской помощи обуславливает разнонаправленную потребность клиник в компонентах крови:

- в эритроцитах: рост на начальном этапе, снижение – в последующем;
- в тромбоцитах: рост по мере увеличения объемов онкогематологической и кардиохирургической помощи;
- в плазме для переливания – снижение.

2. Развитие донорских центров Казахстана ведет к увеличению доли донаций в стационарных условиях, сокращению количества платных донаций.

3. Внедрение NAT-скрининга донорской крови позволило предотвратить переливание инфицированной крови:

- ВИЧ – 1 случай на 16568 – 150660 донаций,
- ВГВ – 1 случай на 1462 – 1656 донаций,
- ВГС – 1 случай на 3550 – 11811 донаций.

4. В результате внедрения двухэтапного автоматизированного скрининга инфекций у доноров крови остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) для вирусных гепатитов сократился более чем на 96 % ($p < 0,01$).

5. Межлабораторные (зарубежные) сравнительные испытания подтвердили использование в скрининге доноров НПЦТ высокочувствительных реагентов, качественную работу лаборатории и правильную постановку работы по предупреждению гемотрансмиссивных инфекций в НПЦТ.

6. Впервые определена частота и распределение фенотипов эритроцитов системы ABO и RhD у доноров крови Астаны, отличающееся от частоты групп крови в Центральной России. Установлено, что в 2011-2015 гг. среди обследованных доноров крови увеличились распространенности фенотипов AB и RhD, сократились распространенности фенотипов O, A и B.

7. Выявлены особенности встречаемости антигенов HLA у пациентов в Казахстане:

- при хронической почечной недостаточностью чаще встречаются антигены HLA-A*01; B*15, *60, *61 и реже – антигены HLA-A*11, *23, *28, *33; B*46, *62; DRB1*03, *08, *14;
- при остром миелоидном лейкозе чаще встречаются антигены HLA-A*31; B*18 и реже – антигены HLA-A*02; HLA-C*02; HLA-DRB1*01, *04; DQB1*06.

8. Выявлен новый аллельный вариант HLA II класса локуса DQB1*03:82. Новый аллель похож на уже ранее известный аллель HLA-DQB1*03:01, отличается

несинонимичной заменой в кодоне 223 (TGC>TAC), приводящей к замене аденина на гуанин в 223 пептидсвязывающей бороздке. Показано, что аллель является наследуемым, а не возникшим в результате мутации при ОМЛ.

9. Установлена связь анемии у доноров с фенотипом эритроцитов. У доноров-мужчин относительно чаще встречается анемия при фенотипах не-А, АВ, у носителей антигена В и RhD-отрицательных. У доноров-женщин значимо чаще встречается анемия при фенотипах не-АВ и RhD-положительных.

10. У мужчин активность АЛТ выше, чем у женщин как в венозной, так и в капиллярной крови – на 54,1 % ($p<0,001$) и на 27,2 % ($p<0,001$), соответственно. Активность АЛТ в капиллярной крови в среднем была выше, чем в венозной крови на 10,1 % ($p<0,001$) у мужчин и на 33,3 % ($p<0,001$) – у женщин. Не выявлено связи активности АЛТ и результата NAT-мультиплексного теста.

11. При верификации образцов «серой зоны» (уровень сигнала выше 80 % критерия позитивности) положительные результаты получены: HBsAg – 21,5 % образцов, анти-ВГС – 21,2 % образцов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В будущем оптимально расширить спектр задач межлабораторных сравнительных испытаний. Качество работы лаборатории НПЦТ позволяет планировать создание на ее базе производства стандартных образцов для внешней оценки качества службы крови Республики Казахстан.

2. При поэтапном контроле качества концентратов донорских тромбоцитов, полученных методом афереза, с замещением плазмы взвешивающим раствором и инаktivацией патогенов выявлены существенные расхождения результатов подсчета тромбоцитов на двух гематологических анализаторах. Необходима валидация технологии определения количества тромбоцитов в концентрате этих клеток, предназначенном для клинического использования.

3. Дополнительная обработка, в частности, лейкодеплеция, может сокращать количество тромбоцитов в концентрате тромбоцитов (КТ). Соответственно, при валидации технологий процессинга КТ, необходимо контролировать базовые параметры качества этой трансфузионной среды.

4. Учитывая установленное многообразие форм развития вирусных гепатитов (хронизация, оккультное течение, спонтанный клиренс) у потенциальных доноров, в их обследование нужно включать контроль уровня анти-HBs, как маркера резистентности в ВГВ-инфекции.

5. При первичном исследовании маркеров гепатитов у доноров методом иммунохемилюминесцентного анализа образцы «серой зоны» (уровень сигнала более 80 % критерия позитивности) целесообразно направлять на подтверждающие исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучить потенциал донорского контингента для расширения межгосударственного регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток и формирования группы доноров с максимальной приверженностью.
2. Оценить эффективность контрактного фракционирования донорской плазмы за рубежом.
3. Оценить распространенность вирусного гепатита E (ВГЕ) у доноров и иммунокомпрометированных реципиентов компонентов крови.
4. Оценить эффективность скрининга вируса Западного Нила у доноров крови.
4. Оценить эффективность локализации производства медицинских изделий службы крови в Республике Казахстан и государствах-членах Евразийского экономического союза.
5. Изучить влияние различных методов инактивации патогенов на морфофункциональное состояние донорских тромбоцитов.
6. Оценить возможность и эффективность внедрения генотипирования эритроцитов в службе крови Республики Казахстан.
7. Изучить потенциал центров крови для создания банков других клеток и тканей.
8. Оценить эффективность аудита гемотрансфузий.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ,

опубликованных по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях перечня ВАК РФ

1. Буркитбаев, Ж.К. Система документации управления качеством в «Научно–производственном центре трансфузиологии» / Ж.К. Буркитбаев, Н.А. Тарасова, Ш.Д. Мусабекова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2011. – №4. – С.146–148
2. Буркитбаев, Ж.К. Опыт внедрения системы управления качеством»/ Ж.К. Буркитбаев, Н.А. Тарасова, Ш.Д. Мусабекова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2011.– №4. – С.148–150
3. Жибурт, Е.Б. Итоги исследования показаний к гемотрансфузии у пожилых хирургических пациентов / Е.Б. Жибурт, С.Р. Мадзаев, М.Н. Губанова, Ж.К. Буркитбаев // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2012. – Т.7, №3. – С.75–76
4. Раисов, С.Д. К вопросу о мотивации донорства гемопоэтических стволовых клеток среди студентов ВУЗов г. Астана / С.Д. Раисов, Ж.К. Буркитбаев, Л.Л. Карп // Вестник службы крови России. – 2012. – №2. – С.14–19
5. Скорикова, С.В. Привлечение здорового населения к донорству и повышение качества отбора доноров – один из этапов обеспечения вирусной безопасности

гемотрансфузионных сред в Республике Казахстан / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев // Вестник службы крови России. – 2012. – № 3. – С.9–13

6. Бибеков, Ж.Ж. Количественная характеристика донорских тромбоцитов, обработанных фотохимическим методом / Ж.Ж. Бибеков, Ж.К. Буркитбаев, Ж.Н. Алиева и др. // Вестник службы крови России. – 2012. – № 3. – С.27–30

7. Буркитбаев, Ж.К. Развитие регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток в Республике Казахстан с позиции онкологической заболеваемости в стране среди детей и подростков / Ж.К. Буркитбаев, С.Д. Раисов // Врач–аспирант. – 2013. – Т.56, №1. – С.4–8

8. Скорикова, С.В. Развитие донорства крови и ее компонентов в Республике Казахстан. Часть 1. Частота донаций в регионах / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев // Вестник службы крови России. – 2013. – №4. – С. 23–25

9. Скорикова, С.В. Развитие донорства крови и ее компонентов в Республике Казахстан. Часть 2. Категории доноров и места донации / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев // Вестник службы крови России. – 2013. – №4. – С.26–28

10. Буркитбаев, Ж.К. Оценка эффективности организации процесса отбора доноров крови на этапе до донации в Казахстане / Ж.К. Буркитбаев, Р.З. Магзумова, С.В. Скорикова // Вестник службы крови России. – 2013. – №3. – С.6–9

11. Мадзаев, С.Р. Новое в доказательном переливании тромбоцитов / С.Р. Мадзаев, М.Н. Губанова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2013. – Т.8, №4. – С.57–58

12. Скорикова, С.В. Эволюция структуры доноров и донаций крови и ее компонентов в Республике Казахстан / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев, Р.З. Магзумова и др. // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2013. – Т.8, №4. – С.59–61

13. Буркитбаев, Ж.К. Развитие донорства крови и ее компонентов в Республике Казахстан. Часть 3. Донации крови, плазмы и клеток крови / Ж.К. Буркитбаев, С.В. Скорикова // Вестник службы крови России. – 2014. – № 1. – С.25–28

14. Скорикова, С.В. Распространенность ВИЧ–, ВГС–, ВГВ–инфекций у доноров крови г. Астаны / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев, Т.Н. Савчук и др. // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т.60, №1. – С.38–40

15. Буркитбаев, Ж.К. Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток в Республике Казахстан / Ж.К. Буркитбаев, С.Д. Раисов, А.А. Турганбекова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №3. – С.417–425

16. Скорикова, С.В. Эволюция мотивации к донорству крови и ее компонентах в регионах Республики Казахстан / С.В. Скорикова, Ж.К. Буркитбаев, С.А. и др. // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №3. – С.441–443

17. Буркитбаев, Ж.К. Сравнение HLA–аллелей в Республике Казахстан и в мировом генофонде / Ж.К. Буркитбаев, С.Д. Раисов, А.А. Турганбекова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – №2. – С.52–56

18. Буркитбаев, Ж.К. Регулирование HLA типирования доноров стволовых клеток в странах G7, России и Казахстана / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, С.Д. Раисов и др. // Вестник службы крови России. – 2015. – № 2.– С. 39–42

19. Протопопова, Е.Б. Срок хранения донорских эритроцитов не влияет на эффективность их переливания / Е.Б. Протопопова, Ж.К. Буркитбаев, Н.С. Кузьмин и др. // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2015. – Т.10, №3. – С.118–120

20. Жибурт, Е.Б. Новое в доказательном переливании крови / Е.Б. Жибурт, Ж.К. Буркитбаев. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 11. – С. 99–101

21. Оспанова, М.Е. Анализ интенсивных и экстенсивных показателей заготовки эритроцитсодержащих сред и концентрата тромбоцитов в Казахстане / М.Е. Оспанова, Ж.К. Буркитбаев, Р.З. Магзумова и др. // Вестник службы крови России. – 2015. – № 4. – С. 24–31

22. Буркитбаев, Ж.К. Качество концентратов тромбоцитов при лейкодеплеции и инактивации патогенов / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, Т.С. Балтабаева и др. // Вестник службы крови России. – 2015. – № 4. – С. 31–33

23. Буркитбаев, Ж.К. Межлабораторные сравнительные испытания крови доноров / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, Т.Н. Савчук и др. // Трансфузиология. – 2016. – Т.17, №4. – С.78–82

24. Буркитбаев, Ж.К. Пути совершенствования донорства крови / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, Скорикова С.В. и др. // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2017. – Т.12, №1. – С.70–72

25. Буркитбаев, Ж.К. Изменение структуры доноров и донаций крови и ее компонентов в Республике Казахстан / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, Скорикова С.В. и др. // Трансфузиология. – 2017. – Т.18, №1. – С.15–20

26. Жибурт, Е.Б. Новое в трансфузиологии (на конгрессе международного общества переливания крови в Дубае) / Е.Б. Жибурт, М.Н. Губанова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Трансфузиология.– 2017.– Т.18, №1.– С. 65–74

27. Савчук, Т.Н. Эффективность различных систем скрининга маркеров инфекций у доноров крови / Т.Н. Савчук, Ж.К. Буркитбаев, С.В. Скорикова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т.62, №2. – С. 91–94

28. Буркитбаев, Ж.К. Региональные особенности отвода доноров крови в Республике Казахстан/ Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, С.В. Скорикова и др. // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2017. – Т.75, № 1. – С. 181–184

29. Буркитбаев, Ж.К. Внедрение NAT–скрининга инфекций у доноров крови Республики Казахстан / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, Т.Н. Савчук и др. // Клиническая лабораторная диагностика – 2017. – Т.62, №3. – С. 154–156
30. Буркитбаев, Ж.К. Региональные особенности донорства крови в Республике Казахстан: первичные и выездные донации / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, С.В. Скорикова и др. // Трансфузиология. – 2017. – Т.18, №2. – С.13–20
31. Жибурт, Е.Б. Новое в трансфузиологии (на конгрессе Международного общества переливания крови в Копенгагене) / Е.Б. Жибурт, М.Н. Губанова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Трансфузиология. – 2017. – Т.18, №3.– С.62–78
32. Буркитбаев, Ж.К. Региональные особенности мотивации донорства крови в Республике Казахстан / Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова, С.В. Скорикова и др. // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 292–294
33. Буркитбаев, Ж.К. Характер распределения специфичностей HLA у онкогематологических больных / Ж.К. Буркитбаев, И.Р. Рамильева, А.А. Турганбекова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т.62, №5. – С.282–285
34. Садвакасова, Д.Г. Особенности аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов у доноров г. Астана / Д.Г. Садвакасова, Ж.К. Буркитбаев С.А. Абдрахманова и др. // Трансфузиология. – 2018. – Т.19, №4. – С. 41–49.
35. Буркитбаев, Ж.К. Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров / Ж.К. Буркитбаев, Г.А. Есенбаева, С.А. Абдрахманова и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2018. – Т.28, №1.– С.50–54
36. Жибурт, Е.Б. Новое в трансфузиологии (на конгрессе Международного общества переливания крови в Торонто) / Е.Б. Жибурт, М.Н. Губанова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Трансфузиология. – 2018. – Т.19, №3. – С. 75–86
37. Рамильева, И.Р. Распределение HLA–антигенов у пациентов с хронической почечной недостаточностью / И.Р. Рамильева, А.А. Турганбекова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Клиническая нефрология. – 2018. – № 3.– С. 15–20
38. Жибурт, Е.Б. Определения трансфузионных реакций / Е.Б. Жибурт, Е.Б. Протопопова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Трансфузиология. – 2019. – Т.20, №1. – С. 65–70
39. Савчук, Т.Н. Маркеры вирусных гепатитов В и С у реципиентов крови / Т.Н. Савчук, С.А. Абдрахманова, Ж.К. Буркитбаев и др. // Трансфузиология. – 2019. – Т. 20, №3. – С. 201–206
40. Рамильева, И.Р. Характер распределения специфичностей HLA у пациентов с острым миелоидным лейкозом / И.Р. Рамильева, Ж.К. Буркитбаев, С.А. Абдрахманова и др. // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 965–972

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
БТ – бледная трепонема
ВГВ - вирус гепатита В
ВГС - вирус гепатита С
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕДИЦ – единый донорский информационный центр
ИФА - иммуноферментный анализ
ИХЛА - иммунохемилюминесцентный анализ
ЛПОД – лаборатория предварительного обследования доноров
НПЦТ – Научно-производственный центр трансфузиологии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОРТИ - остаточный риск трансфузионного инфицирования
ОШ – отношение шансов
РК - Республика Казахстан
РНК – рибонуклеиновая кислота
РосНИИГТ – Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение
ФМБА – Федеральное медико-биологическое агентство
ХПН – хроническая почечная недостаточность
HBsAg - поверхностный антиген ВГВ
HLA – human leukocyte antigens
NAT – nucleic acid amplification testing